



**FACULTAD DE FARMACIA**  
**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID**

**TRABAJO FIN DE GRADO**

**FÁRMACOS DE ÚLTIMA GENERACIÓN PARA  
EL TRATAMIENTO DE LA EPILEPSIA:  
SÍNTESIS, FARMACOLOGÍA Y  
COMERCIALIZACIÓN**

Autor: José Antonio Hernández Ramos  
Tutor: Juan Domingo Sánchez Cebrián  
Convocatoria: Junio 2017

## ÍNDICE

<b>RESUMEN</b> .....	<b>3</b>
<b>INTRODUCCIÓN</b> .....	<b>3</b>
<b>METODOLOGÍA</b> .....	<b>7</b>
<b>RESULTADOS</b> .....	<b>7</b>
<b>Síntesis y mecanismo de acción</b> .....	<b>8</b>
Levetiracetam .....	<b>8</b>
Lacosamida .....	<b>9</b>
Acetato de eslicarbazepina .....	<b>10</b>
Perampanel .....	<b>11</b>
Brivaracetam .....	<b>12</b>
<b>Farmacocinética</b> .....	<b>13</b>
<b>Efectos adversos</b> .....	<b>14</b>
<b>Eficacia</b> .....	<b>15</b>
<b>Comercialización</b> .....	<b>16</b>
<b>CONCLUSIONES</b> .....	<b>17</b>
<b>REFERENCIAS</b> .....	<b>18</b>

## RESUMEN

La epilepsia es una neuropatía debida a la aparición de crisis que pueden cursar con convulsiones y otras manifestaciones que afectan a la salud del paciente y que suponen un detrimento en su calidad de vida y en la de su entorno. Su origen está en una despolarización excesiva que aparece espontáneamente en la corteza cerebral. Se ha establecido que las estructuras implicadas en la neurotransmisión son dianas farmacológicas para el tratamiento de la epilepsia. Los fármacos antiepilépticos (FAE) “antiguos” presentan tres problemas: producen importantes efectos adversos, interaccionan con numerosas sustancias y procesos biológicos del organismo, y solo son efectivos en un 70% de los pacientes. En este trabajo se ha revisado la bibliografía referente a las características de cinco FAE de última generación: levetiracetam, lacosamida, acetato de eslicarbazepina, perampanel y brivaracetam. Se han expuesto sus rutas sintéticas y se ha observado que no son complejas. Se ha presentado su mecanismo de acción, resultando novedosos los de levetiracetam, perampanel y brivaracetam. Se ha resumido su farmacocinética y se ha deducido que es satisfactoria aunque mejorable. Se han analizado sus perfiles de eficacia y efectos adversos, y se ha comprobado que son favorables. Se ha detallado su proceso de comercialización, acompañado de sus ventajas e inconvenientes. En global, se ha concluido que son más prometedores que los anteriores, aunque se debe progresar.

**PALABRAS CLAVE:** Epilepsia, levetiracetam, lacosamida, acetato de eslicarbazepina, perampanel, brivaracetam, síntesis, farmacología, comercialización.

## INTRODUCCIÓN

La epilepsia es un trastorno del SNC muy frecuente que se caracteriza por la aparición de convulsiones recurrentes y crónicas.<sup>1</sup> El diagnóstico de esta enfermedad se establece cuando aparecen espontáneamente dos o más crisis epilépticas, que pueden manifestarse mediante contracciones involuntarias y reiteradas, o no. De hecho, una crisis epiléptica no se expresa necesariamente por medio de un ataque convulsivo, también puede presentarse en forma de ausencias, pérdida de control de los esfínteres, alteraciones sensitivas y/o psíquicas e incluso síncope.<sup>2</sup> La gravedad de los signos y síntomas puede incluso provocar la muerte.

El fundamento de esta neuropatía está en una disfunción de la actividad eléctrica corticocerebral, que se manifiesta mediante cambios paroxísticos de despolarización producidos por grupos de neuronas de manera anárquica. Esto puede provocar daño y muerte neuronal.<sup>3</sup>

Asimismo, los tipos de epilepsia se clasifican principalmente en dos grupos. Por una parte, se habla de crisis generalizadas cuando las despolarizaciones descontroladas se extienden por todo el córtex cerebral. Por otra parte, cuando esas “descargas” se localizan solamente en una zona del córtex cerebral se denominan crisis parciales, aunque cabe destacar que estas pueden evolucionar con el tiempo hacia una forma generalizada.<sup>2</sup>

Entre las causas<sup>2</sup> de este desorden se encuentran:

- Perturbaciones congénitas, como por ejemplo, malformaciones genéticas o lesiones tanto prenatales como perinatales.
- Alteraciones adquiridas tales como infecciones o traumatismos.
- Origen idiopático.

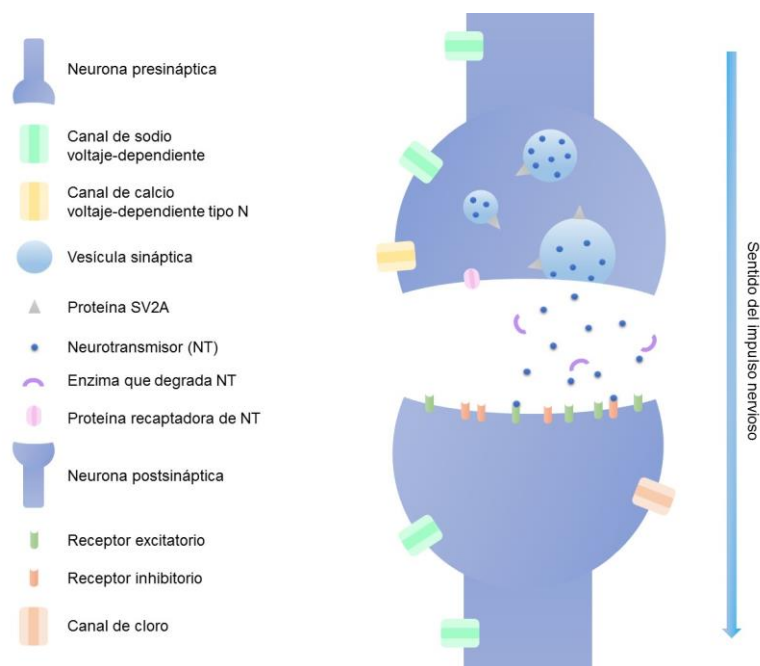
Las repercusiones de esta enfermedad no se limitan a las manifestaciones clínicas ya mencionadas, sino que trascienden a las relaciones personales, al medio de trabajo y a ciertas actividades cotidianas, por ejemplo, la conducción de un vehículo. Esto se debe a que la epilepsia siempre ha sido objeto de incomprensión, a partir de la cual han surgido juicios desafortunados que se han arraigado a nivel cultural. Aún perduran ideas y conductas discriminatorias sobre los pacientes epilépticos, lo que deteriora su calidad de vida y los conduce al aislamiento social, así que muchos pacientes deciden mantener su condición en secreto. El entorno de los pacientes también se ve afectado puesto que sufre, en cierta medida, el estigma social del paciente, además de tener que hacer frente al cuidado de las comorbilidades que se desarrollan en esta patología. Así, existen estudios que revelan la aparición de una mayor proporción de casos de ansiedad, depresión y desestructuración familiar en estos hogares.<sup>4</sup>

De este modo, el alcance de la enfermedad ha propiciado el desarrollo fármacos antiepilépticos (FAE). Estas moléculas tratan de regular la actividad eléctrica cerebral con la finalidad de anular la aparición de crisis epilépticas.

Puesto que la transmisión de impulsos nerviosos está modulada por señales excitatorias e inhibitorias, se deduce que las despolarizaciones descontroladas son resultado de una perturbación neuronal por aumento de su estimulación o por disminución de su inhibición. De este modo, los mecanismos de neurotransmisión se encuentran fuertemente activados debido a determinadas estructuras neuronales que posibilitan la generación y propagación intraneuronal de impulsos nerviosos así como su continuidad interneuronal a través de sinapsis con efecto excitatorio a nivel postsináptico.<sup>3</sup>

Entre los actores implicados en la neurotransmisión hay diversas estructuras (Figura 1).

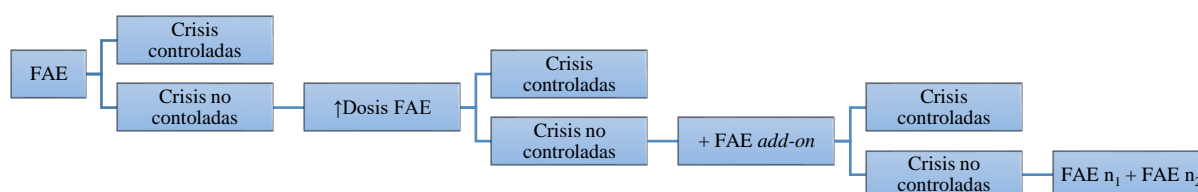
**Figura 1.** Principales estructuras implicadas en la neurotransmisión.



Por una parte están los canales iónicos, como los canales de  $\text{Na}^+$  dependientes de voltaje, encargados de despolarizar la membrana neuronal en la generación y propagación del impulso nervioso. Además destacan los canales de  $\text{Ca}^{2+}$  dependientes de voltaje tipo N que pueden inducir la fusión de las vesículas sinápticas, cargadas de neurotransmisores, con la membrana presináptica para liberar su contenido al espacio sináptico.<sup>5</sup> Además, a la membrana de estos orgánulos está anclada una glicoproteína transmembrana denominada proteína de la vesícula sináptica 2A (o proteína SV2A), también colaboradora en la exocitosis de los neurotransmisores.<sup>6</sup> Una vez liberadas estas sustancias, parte será degradada por una enzima para evitar una acción excesiva. Del mismo modo, otra fracción será recaptada por la neurona presináptica gracias a un transportador membranar. Por otro lado, a nivel de la membrana postsináptica se encuentran receptores selectivos a dichos neurotransmisores, de manera que dependiendo del ligando liberado y el receptor al que este se una, en algunos casos se produce una respuesta excitatoria sobre la neurona postsináptica (sobreviene un nuevo potencial de acción que perpetúa la propagación de señales nerviosas), como ocurre por ejemplo en la unión entre el glutamato y el receptor AMPA. No es el caso de la glicina ni del GABA, puesto que tras su unión a sus respectivos receptores, se desencadenan mecanismos que inhiben la excitabilidad de la neurona postsináptica, por ejemplo, la activación de canales de cloro que favorecen la hiperpolarización membranar. De ser así, en última instancia se imposibilitaría la neurotransmisión a partir de esa neurona.<sup>5</sup>

Gracias a los avances en su estudio, este tipo de estructuras (canales iónicos neuronales, receptores postsinápticos, etc.), se han convertido en dianas terapéuticas. Así, se han desarrollado fármacos antiepilépticos que reducen el número de episodios e incluso los suprimen, es decir, que consiguen a mantener al paciente “controlado”. Según las guías farmacoterapéuticas, el protocolo general del tratamiento consiste en una monoterapia que, si fracasa, se toman medidas como un aumento de la dosis o la incorporación otro fármaco más<sup>6</sup> (Figura 2). Este esquema tiene como objetivo, reducir el número de crisis epilépticas, así como de reacciones adversas que se puedan producir.

**Figura 2.** Diagrama de actuación ante pacientes refractarios al tratamiento.



Siendo el control total de las crisis el principal objetivo de los FAE, se ha podido constatar que el tratamiento farmacológico actualmente es bastante efectivo: en torno a un 70% de los pacientes logran un control de las crisis. Por tanto, se calcula que hasta un 30% de los pacientes sufren lo que se ha denominado epilepsia refractaria, esto es, crisis epilépticas a pesar de estar tratados convenientemente.<sup>7</sup>

En cuanto a los mecanismos posibles, se barajan diferentes causas farmacocinéticas y farmacodinámicas. Entre las causas farmacocinéticas se encontrarían la administración de una dosis deficiente o suficiente a nivel sérico pero insuficiente a nivel cerebral, además de perturbaciones a nivel de absorción, metabolismo y eliminación. En cuanto a las causas farmacodinámicas, se conocen dos: por un lado, los polimorfismos proteicos a nivel de los canales y receptores implicados en la fisiopatología, y por otro lado, la sobreexpresión de *Multidrug Resistance Proteins* (MRP), que se encargan de expulsar sustancias potencialmente citotóxicas de tejidos como el SNC. De este modo, surgen estrategias que consigan sortear los problemas de la resistencia, teniendo una gran importancia el desarrollo de fármacos antiepilépticos con nuevos mecanismos de acción y con mejores perfiles farmacocinéticos.<sup>7</sup>

Otra de las cuestiones que motiva el desarrollo de nuevos fármacos para el tratamiento de la epilepsia es la gran cantidad de efectos adversos que producen los antiepilépticos de anteriores generaciones. Por ejemplo, muchos de los antiepilépticos que hay en el mercado son capaces de modular la actividad del citocromo P450, ya sea mediante su inhibición o su inducción. Sabiendo que éste es uno de los protagonistas en el metabolismo celular, la alteración de su funcionamiento puede conllevar efectos adversos que toman gran importancia en este caso puesto que la terapia, para muchos de los pacientes, dura toda la vida. Destaca la síntesis del colesterol y los ácidos biliares como una de las más afectadas, puesto que los inductores producen en última instancia el aumento de la concentración de colesterol en sangre. Pero también pueden verse afectados más procesos bioquímicos y fisiológicos como la biosíntesis de esteroides, el ciclo de la urea, el equilibrio ácido-base e incluso el control hormonal a nivel hipofisario.<sup>8</sup>

Igualmente, las interacciones farmacológicas constituyen un gran inconveniente, pues los FAE de primeras generaciones presentan una proporción considerable de interacciones con otros fármacos, y también entre los propios antiepilépticos.<sup>6</sup>

Por lo tanto, estos tres problemas (epilepsia refractaria, efectos adversos e interacciones farmacológicas) han fomentado el desarrollo de nuevos fármacos que los resuelvan. Y con ello, se establece el objetivo principal de este trabajo, que no es otro que el estudio de cinco FAE de última generación: levetiracetam, lacosamida, acetato de eslicarbazepina, perampanel y brivaracetam. Los aspectos a detallar son: su síntesis, su farmacología y su comercialización.

## **METODOLOGÍA**

Se llevó a cabo una búsqueda bibliográfica cuyos elementos excluyentes fueron:

- Publicación anterior a 2006.
- Texto redactado en un idioma diferente a castellano o inglés.

## **RESULTADOS**

En un primer apartado, se detallan la síntesis y el mecanismo de acción correspondientes a cada fármaco. Posteriormente se aborda, simultáneamente para los cinco, su información referente a farmacocinética, efectos adversos, eficacia y comercialización.

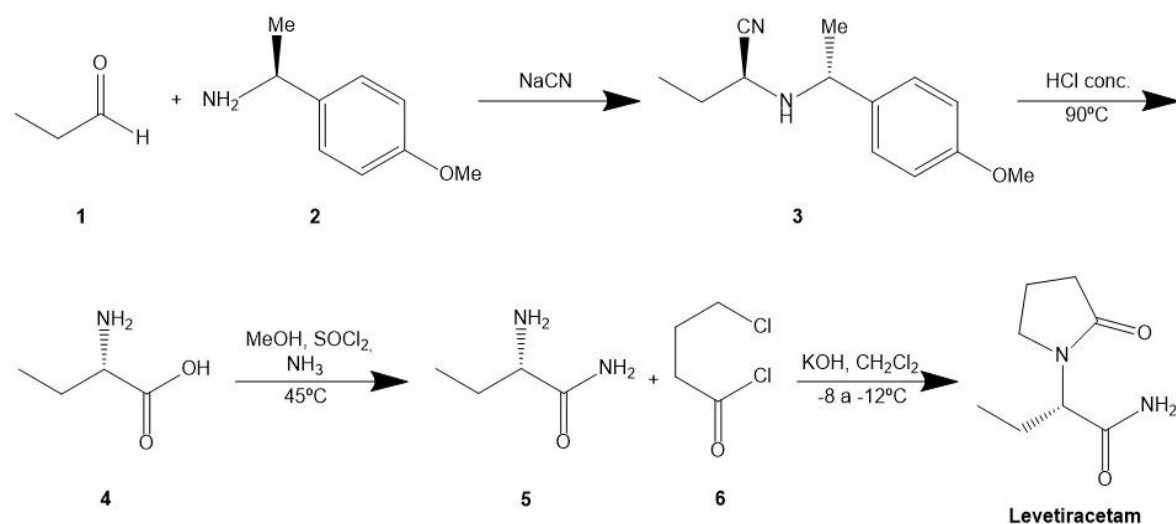
## Síntesis y mecanismo de acción

### Levetiracetam

#### Síntesis

En un primer paso, se prepara una disolución del compuesto (2) y cianuro sódico a la que se trata con propanal (1), lo que conduce a una reacción de adición. Tras la reacción, se obtiene como producto la sustancia (3) diastereoméricamente pura, puesto que el ataque del anión cianuro se produce por la cara posterior de la imina formada entre (1) y (2). Posteriormente, el compuesto (3) se hidroliza en clorhídrico acuoso 6M, produciendo ácido (S)-2-aminobutírico (4) como enantiómero puro. A este se le trata con metanol, cloruro de tionilo y amoníaco gaseoso para dar la correspondiente amida (5). Por último, su condensación con cloruro de 4-clorobutanoilo (6) produce el fármaco levetiracetam<sup>9</sup> (Figura 3).

**Figura 3.** Síntesis de levetiracetam.<sup>9</sup>



#### Mecanismo de acción

Se ha demostrado *in vitro* que su actividad farmacológica comprende tres mecanismos independientes: por una parte, el bloqueo de los canales de Ca<sup>2+</sup> tipo N y del aprovechamiento de las reservas intraneuronales de Ca<sup>2+</sup>. Por otra parte, la inversión parcial de las corrientes gabaérgicas y glicinérgicas activadas por zinc y β-carbolinas.<sup>10</sup> Y por último, la interacción con la proteína SV2A, que favorece la exocitosis de GABA al espacio sináptico.<sup>6</sup> Así, contribuye a la modulación del exceso de “disparos” excitatorios.

Además, un punto muy a favor de levetiracetam es que se han publicado estudios *in vitro* e *in vivo* según los que no perturba las características fundamentales de las neuronas ni la transmisión no patológica de impulsos nerviosos.<sup>10</sup>

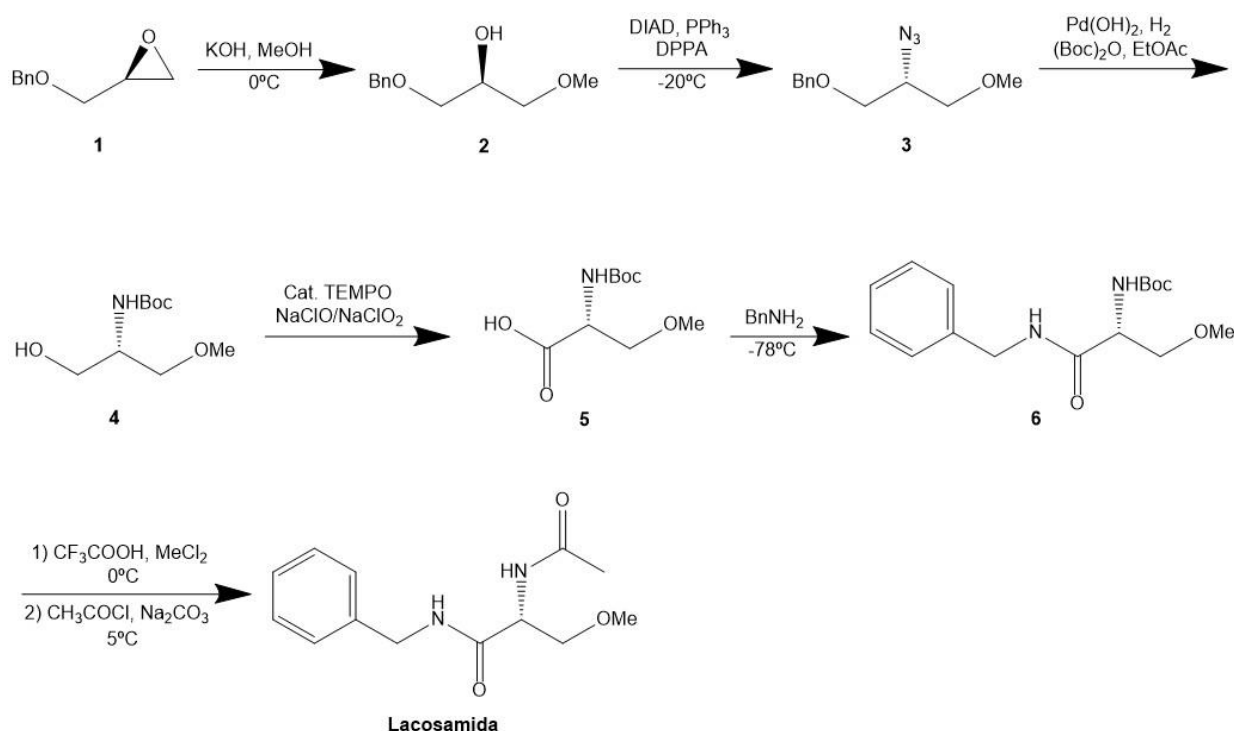


## Lacosamida

### Síntesis

Primero, el carbono *S*-2 de bencilgliciléter (1) sufre un ataque en presencia de potasa y metanol, de manera que el anillo se abre para dar el correspondiente alcohol (2). Este, al ser sometido a las condiciones de la reacción de Mitsunobu, pierde el grupo hidroxilo, que se sustituye por un grupo azido en configuración opuesta (3). En el siguiente paso, suceden simultáneamente una hidrogenación catalítica del grupo azido, una hidrogenolisis del éter bencílico y una protección con grupo uretano para dar como resultado (4). Esta sustancia sufre una oxidación a pH entre 6,0 y 7,0 produciendo (5), que posteriormente se hace reaccionar con bencilamina para obtener el compuesto (6). Entonces, se desprotege el grupo amino, y sobre este, finalmente tiene lugar la *N*-acetilación que da lugar al principio activo lacosamida<sup>11</sup> (Figura 4).

**Figura 4.** Síntesis de lacosamida.<sup>11</sup>



### Mecanismo de acción

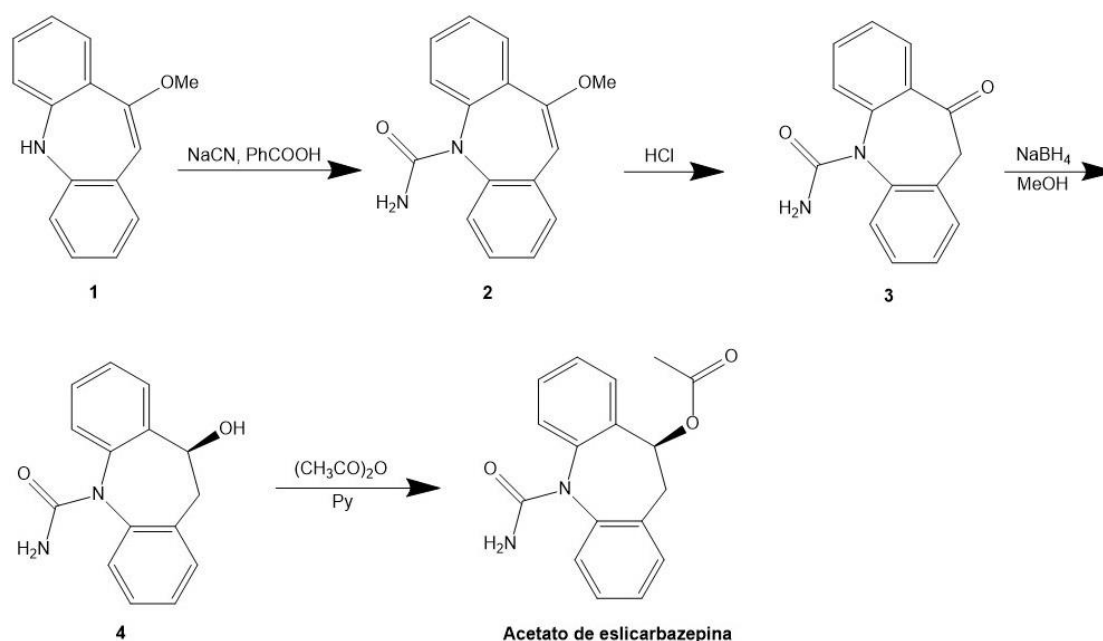
Se ha comprobado *in vitro* que lacosamida bloquea la actividad de los canales de  $\text{Na}^+$  dependientes de voltaje.<sup>12</sup> De esta manera, es capaz de regular esas despolarizaciones descontroladas que se observan en los pacientes epilépticos por medio de una inhibición de la hiperexcitabilidad neuronal.

## Acetato de eslicarbazepina

### Síntesis

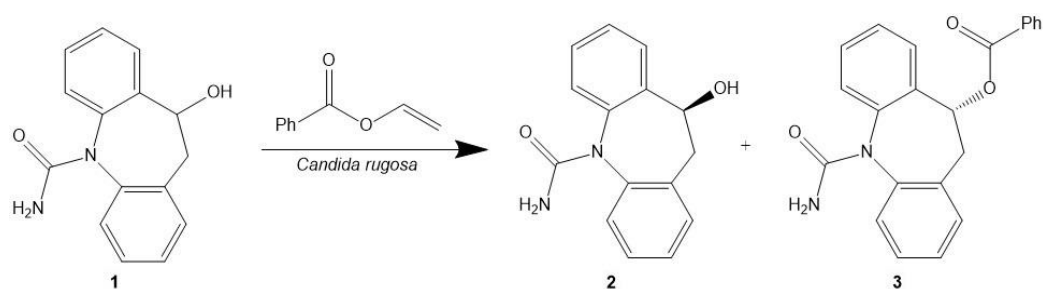
Se parte de la dibenzazepina (1), que es tratada con cianuro sódico y ácido benzoico, lo que propicia la adición de un grupo ciano y su conversión a amida (2). Entonces, el producto se trata con ácido clorhídrico, de manera que se provoca la ruptura del éter, resultando la cetona como producto más estable (3). Después, la cetona se reduce a alcohol, siendo de interés el isómero *S* (4). Para terminar, se acetila el grupo hidroxilo esterificándolo con un anhídrido de ácido, y se obtiene el fármaco acetato de eslicarbazepina<sup>13</sup> (Figura 5).

**Figura 5.** Síntesis de acetato de eslicarbazepina.<sup>13</sup>



Puesto que la tercera reacción en la ruta sintética descrita (Figura 5) no es estereoselectiva, se ha desarrollado una reacción por la que se obtendría el isómero deseado con un exceso enantiomérico del 97%. Se trata de hacer reaccionar la mezcla racémica (1) con benzoato de vinilo y lipasa de *Candida rugosa* para producir transesterificación e hidrólisis, dando lugar al isómero *S* o eslicarbazepina (2) con rendimiento muy favorable<sup>14</sup> (Figura 6).

**Figura 6.** Obtención alternativa de eslicarbazepina.<sup>14</sup>



### Mecanismo de acción

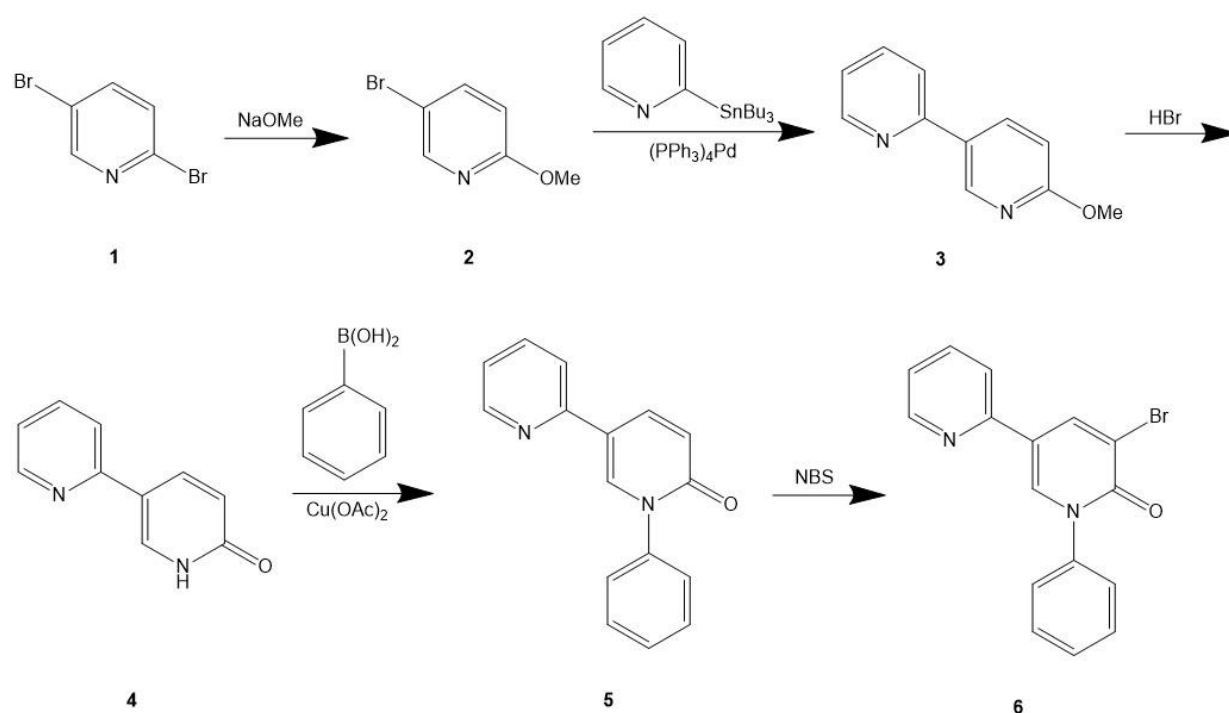
Se ha constatado mediante estudios *in vitro* que acetato de eslicarbazepina y sus metabolitos favorecen la forma inactiva de los canales de  $\text{Na}^+$  dependientes de voltaje, imposibilitando su reactivación. Gracias a ello, la membrana neuronal puede estabilizarse y esas despolarizaciones descontroladas propias de la epilepsia no tienen lugar.<sup>15</sup>

### **Perampanel**

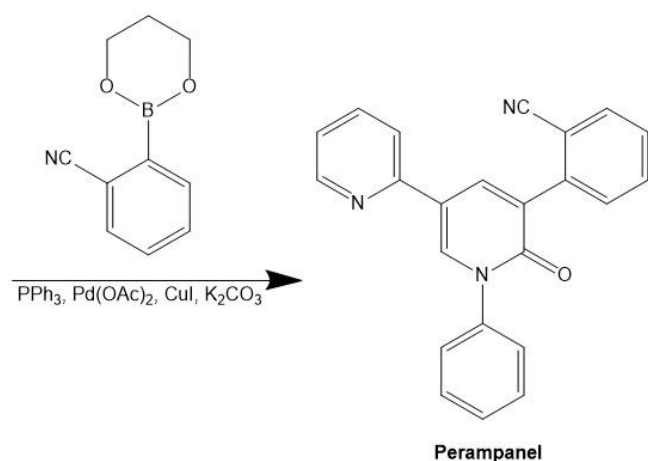
#### Síntesis

Primero, una 2,5-dibromopiridina se trata con metóxido de sodio para sustituir el bromo en C-2 por un grupo metoxilo (2). Entonces, se provoca una reacción de Stille para sustituir el otro bromo por un anillo piridínico (3). Esta molécula se hace reaccionar con ácido bromhídrico para proceder a la ruptura del éter y formar el alcohol, que tautomeriza a cetona (4). El compuesto resultante sufre un acoplamiento de Chan-Lam para que se añada un anillo fenólico al nitrógeno de la piridina original y así dar el compuesto (5). Después, del tratamiento con *N*-bromosuccinimida se produce la bromación del  $\text{C}_\alpha$  respecto del carbonilo (6). El último paso consiste en una reacción de Suzuki, por la que se sustituye el bromo por un anillo bencénico con un grupo ciano en C-2', lo que conduce a la obtención del fármaco perampanel<sup>16</sup> (Figuras 7 y 8).

**Figura 7.** Síntesis de perampanel (I).<sup>16</sup>



**Figura 8.**Síntesis de perampanel (II).<sup>16</sup>



### Mecanismo de acción

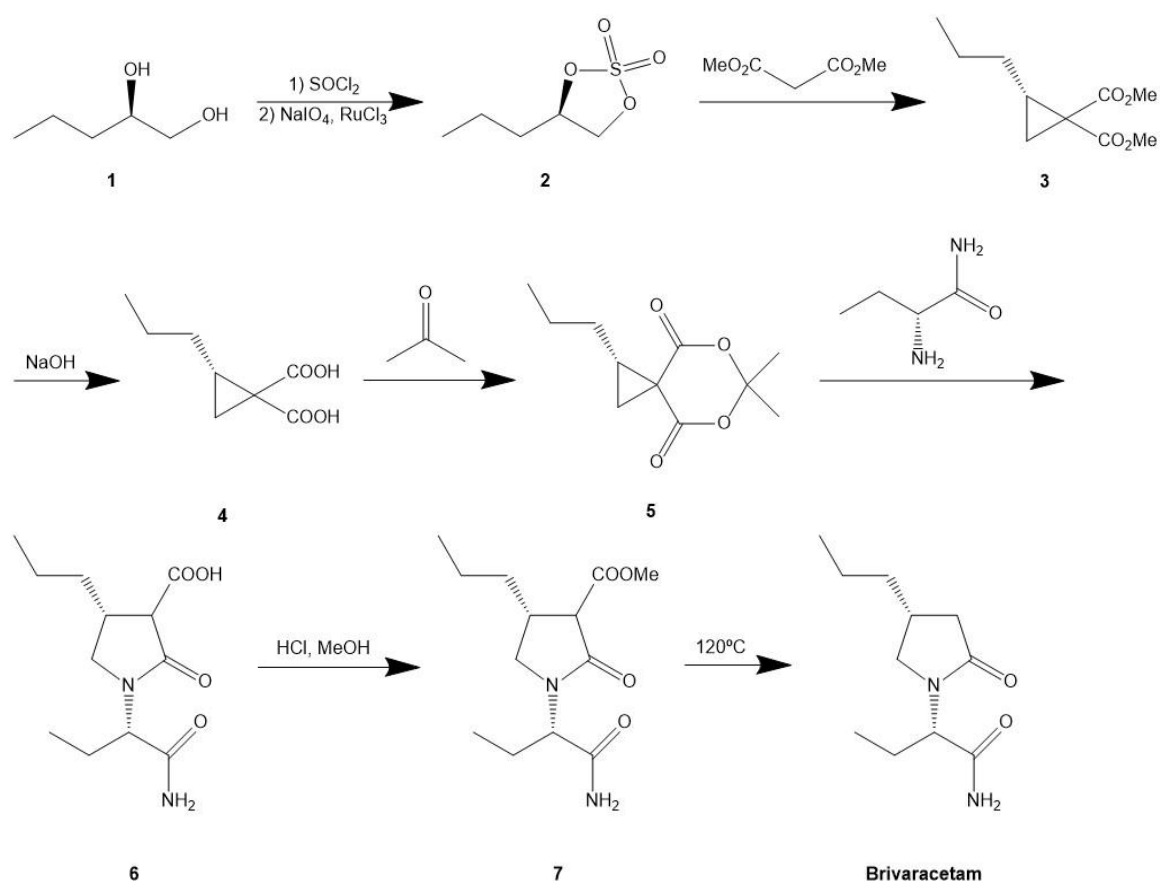
Los estudios *in vitro* revelan que perampanel es un fármaco con doble mecanismo de acción: por un lado, es un antagonista no competitivo de los receptores AMPA postsinápticos, y por otro lado, bloquea el incremento de  $\text{Ca}^{2+}$  citosólico provocado por AMPA. Por tanto, se impide el efecto excitatorio asociado a estos receptores, con lo que se deduce que perampanel actúa modulando negativamente la hiperexcitación neuronal.<sup>17</sup>

## **Brivaracetam**

### Síntesis

En primer lugar, se añade cloruro de tionilo sobre 1,2(*R*)-pentanodiol (1) para dar un heterociclo que seguidamente se lleva a una reacción catalizada de oxidación, resultando el compuesto (2). Por otra parte, se prepara una dispersión de hidruro sódico con malonato de dietilo, que se hace reaccionar con el compuesto (2), lo que da lugar a la molécula (3). Entonces, esta se hace reaccionar con una base que hidroliza los dos ésteres y se obtienen los ácidos correspondientes (4). La adición de acetona produce una anelación entre los oxígenos no carbonílicos de la estructura (4) y el grupo carbonílico de la acetona, produciendo el compuesto (5). En este momento, se añade (*S*)-2-aminobutiramida, para que a través de una reestructuración compleja se obtenga como resultado el compuesto (6). El grupo carboxilo se desprotona en medio ácido y se esterifica con metanol, dando así la molécula (7). Por último, este compuesto se lleva a 120°C para propiciar la eliminación del éster y finalizar así la síntesis del fármaco brivaracetam<sup>18</sup> (Figura 9).

**Figura 9.** Síntesis de brivaracetam.<sup>18</sup>



### Mecanismo de acción

Se ha comprobado su unión con elevada selectividad y afinidad a la proteína SV2A, moduladora de la exocitosis de neurotransmisores desde las vesículas sinápticas.<sup>19</sup>

### Farmacocinética de estos fármacos

Se observa que levetiracetam, brivaracetam y perampanel poseen mecanismos novedosos: la interacción con la proteína SV2A de los dos primeros y el antagonismo no competitivo del receptor AMPA a nivel postsináptico del tercero. Sin embargo, el bloqueo de los canales de  $\text{Na}^{2+}$  dependientes de voltaje de lacosamida y acetato de eslicarbazepina resulta un mecanismo clásico<sup>6</sup> que, a priori, no reporta ninguna ventaja con respecto a FAE antiguos. Es aquí donde toma gran importancia la farmacocinética de los nuevos fármacos, cuyas características ideales son: ser absorbido total y rápidamente por vía oral, no unirse a proteínas plasmáticas, no ser objeto de biotransformación a nivel hepático, no degradarse en metabolitos activos, ser eliminado por los riñones, no producir interacciones, seguir una

cinética lineal a cualquier dosis y tener una semivida elevada.<sup>6</sup> Así, a continuación se detallan los parámetros farmacocinéticos principales de los cinco fármacos<sup>10, 12, 15, 17, 19</sup> (Tabla 1).

**Tabla 1.** Principales parámetros farmacocinéticos de los cinco fármacos estudiados.<sup>10, 12, 15, 17, 19</sup>

	<b>Levetiracetam</b>	<b>Lacosamida</b>	<b>Acetato de eslicarbazepina</b>	<b>Perampanel</b>	<b>Brivaracetam</b>
<b>Absorción</b>	Rápida (C <sub>max</sub> a 1,3h)  Completa (≈100%)	Rápida (C <sub>max</sub> entre 0,5-4h)  Completa (≈100%)	Rápida (C <sub>max</sub> entre 2-3h)  Casi completa (>90%)	Fácil	Rápida (C <sub>max</sub> a 0,25-3h)  Completa (≈100%)
<b>UPP</b>	<10%	<15%	<40%	≈95%	≤20%
<b>Metabolismo</b>	Ubiquitario  Genera metabolitos inactivos	Por caracterizar  Genera metabolitos sin actividad conocida	Rápido y amplio  Genera metabolitos activos	Ubiquitario  Genera pocos metabolitos	Ubiquitario  Genera metabolitos inactivos
<b>Eliminación</b>	95% en orina	95% en orina	>90% en orina	30% en orina 70% en heces	>95% en orina <1% en heces
<b>Interacciones</b>	Induce CYP2B6 y CYP3A4, no significativamente <i>in vivo</i>	Midazolam Inhibidores de CYP2C9 y CYP3A4 FAE inductores enzimáticos Fármacos con UPP ¿Alcohol?	Fármacos metabolizados por CYP2C19  Carbamazepina, oxcarbazepina, fenitoína, lamotrigina, topiramato  Anticonceptivos orales  Simvastatina, rosuvastatina  Warfarina  ¿IMAO?	Inhibe CYP2C8 y UGT1A9  Induce CYP2B6, CYP3A4 y CYP3A5  Carbamazepina, oxcarbazepina, fenitoína, topiramato  Anticonceptivos orales  Alcohol	Induce CYP2B6 Fármacos metabolizados por CYP2C19  Fármacos transportados por OAT3  Carbamazepina, fenobarbital, fenitoína  Rifampicina  Hierba de San Juan  Alcohol
<b>Cinética</b>	Lineal	Lineal	Lineal	Lineal	Lineal
<b>Semivida</b>	5h	13h	20-24h	58,4h	9h

## Efectos adversos

Los cinco fármacos estudiados presentan un perfil de efectos adversos muy mejorado en comparación con aquellos de generaciones anteriores. En la mayoría de los casos, las reacciones adversas al medicamento que se han detectado son de intensidad leve a moderada. De hecho, el mareo y la somnolencia aparecen como las más frecuentes en general.<sup>10, 12, 15, 17, 19</sup>

## Eficacia

Para evaluar la eficacia de estos cinco fármacos en adultos se comparó la reducción de las crisis epilépticas  $\geq 50\%$  (a distintas dosis) con un placebo<sup>10, 12, 15, 17, 19</sup> (Tabla 2). En el caso de lacosamida, los estudios de eficacia solo se determinaron por este método para terapia *add-on*. En monoterapia, se enfrentó a carbamazepina de liberación prolongada. Para lacosamida, la tasa estimada de crisis fue 89,9% mientras que para el antiguo FAE fue 91,1%.<sup>12</sup>

**Tabla 2.** Resultados de los estudios de eficacia de los cinco fármacos estudiados.<sup>10, 12, 15, 17, 19</sup>

Fármaco estudiado	Dosis diaria (o placebo)	Reducción de las crisis $\geq 50\%$
<b>Levetiracetam</b>	1.000mg	27,7%
	2.000mg	31,6%
	3.000mg	41,3%
	Placebo	12,6%
<b>Lacosamida</b>	200mg	34%
	400mg	40%
	Placebo	23%
<b>Acetato de eslicarbazepina</b>	400mg	20,8%
	800mg	30,5%
	1.200mg	35,3%
	Placebo	19,3%
<b>Perampanel</b>	4mg	29%
	8mg	35%
	12mg	35%
	Placebo	19%
<b>Brivaracetam</b>	50mg	34,2%
	100mg	39,5%
	200mg	37,8%
	Placebo	20,3%

## Comercialización

Una vez que los medicamentos que contienen estos principios activos son desarrollados, deben ser evaluados por una Agencia Evaluadora para obtener su autorización de comercialización. En esta evaluación se revisan los datos de calidad, eficacia y seguridad del medicamento. Existen principalmente tres modalidades del procedimiento de registro dentro de la Unión Europea:<sup>20</sup>

- **Nacional:** Es una solicitud de autorización de comercialización del medicamento en cuestión, a la agencia reguladora de un determinado Estado para su autorización únicamente en dicho Estado. En el caso de España, la agencia reguladora es la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS).
- **Reconocimiento Mutuo/Descentralizado:** Es el procedimiento comunitario que se lleva a cabo cuando el medicamento en cuestión ya está evaluado y autorizado en un Estado miembro de la UE y se desea expandir dicha autorización a otros Estados. Propiamente dicho, se solicita el reconocimiento de la autorización del medicamento a las agencias reguladoras de esos países. Existe una modalidad que es el procedimiento Descentralizado, que se diferencia del Reconocimiento Mutuo, únicamente en que el medicamento no está previamente autorizado en ningún Estado del Espacio Económico Europeo (EEE).
- **Centralizado:** Se trata de una única solicitud que permite obtener la autorización de comercialización del medicamento en todos los Estados miembros simultáneamente, y que por tanto es tramitada por la Agencia Europea de Medicamentos (EMA).

Algunos medicamentos deben solicitar su autorización obligatoriamente por el procedimiento centralizado, debido a alguna de sus características o a las patologías para las cuales se van a utilizar. Los FAE están incluidos en este grupo, puesto que es obligatorio para todo medicamento cuya indicación sea una patología clasificada dentro del grupo de enfermedades neurodegenerativas según la EMA.<sup>21</sup>

El procedimiento centralizado ofrece varias ventajas. Quizá la más importante, es que mediante un único procedimiento se permite que todos los ciudadanos europeos puedan acceder al medicamento,<sup>22</sup> lo que reporta grandes beneficios en términos de calidad de vida al paciente. Otra ventaja es que el medicamento se comercializa en todo el EEE con el mismo nombre en todos los países miembros,<sup>22</sup> lo que minimiza los errores de comunicación y de tratamiento en un ámbito internacional debido a diferencias en su denominación.



Sin embargo, este procedimiento también conlleva algunas desventajas. Se trata de un trámite bastante arriesgado para los laboratorios, puesto que si la EMA desestima la solicitud, se veta la comercialización del medicamento en cuestión en toda la UE.<sup>22</sup> Además, las tarifas que se deben abonar en este procedimiento son mucho más elevadas que las que se establecen en el resto de modalidades.<sup>22</sup>

En cualquier caso, los laboratorios que desarrollaron los principios activos estudiados han ido consiguiendo autorización para la comercialización de sus correspondientes medicamentos a lo largo de los últimos años<sup>10, 12, 15, 17, 19</sup> (Tabla 3).

**Tabla 3.** Año de consecución de la autorización de comercialización para los cinco fármacos estudiados.<sup>10, 12, 15, 17, 19</sup>

	Levetiracetam	Lacosamida	Acetato de eslicarbazepina	Perampanel	Brivaracetam
Fecha de autorización	2000	2008	2009	2012	2016

Tras la autorización de comercialización, hay países en los que el medicamento no puede entrar en el mercado directamente, puesto que es necesario un trámite previo para la fijación de su precio máximo de comercialización, así como su reembolso por el Sistema Nacional de Salud, mientras que en otros países es posible realizar el lanzamiento sin esperar a este trámite. En el caso de España, esta gestión la lleva a cabo la Comisión Interministerial de Precios de Medicamentos. Posteriormente, el proceso se formaliza en la Prestación Farmacéutica del Sistema Nacional de Salud. A partir de ahí, se publican los precios y el medicamento puede comenzar su vida comercial.<sup>23</sup>

## CONCLUSIONES

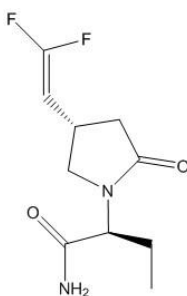
- Las rutas sintéticas no son muy complejas.
- Algunos de ellos presentan mecanismos de acción novedosos y selectivos, aunque otros mantienen mecanismos de acción clásicos.
- Poseen características farmacocinéticas muy favorables aunque mejorables, sobre todo en términos de interacciones con otros medicamentos u otros procesos biológicos.

- Su perfil de efectos adversos ha mejorado con respecto a los FAE anteriores en cuanto a los catalogados como frecuentes (afectan a 1 de cada 100-1000) y muy frecuentes (afectan a 1 de cada 10-100).
- Todos se encuentran ya en el mercado común europeo.
- Los cinco fármacos estudiados presentan características que avalan su eficacia, seguridad y calidad, aunque no se trata de fármacos ideales.

Por tanto, estos fármacos no solo suponen una alternativa en el tratamiento de la epilepsia, sino que sus características indican que pueden ser más efectivos que los fármacos antiepilépticos anteriores.

Sin embargo, la investigación de FAE debe continuar puesto que se pueden mejorar las características de los fármacos estudiados en este trabajo. De hecho, ya se están mejorando estas moléculas mediante diseño racional. Al igual que brivaracetam supone una optimización de levetiracetam, ahora se está desarrollando el fármaco seletracetam<sup>24</sup> (Figura 10).

**Figura 10.** Estructura química de seletracetam.<sup>25</sup>



## REFERENCIAS

1. Organización Mundial de la Salud. *Epilepsia* [Internet]. 2017 [citado 26 May 2017]. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs999/es/>
2. Ropper A-A, Samuels M. Adams y Victor: *Principios de neurología*. 9ª ed. México D.F.: Mc Graw-Hill; 2011.
3. Cabo-de la Vega C, Villanueva-Hernández P, Prieto Martín M. *Neuroquímica de la epilepsia, neurotransmisión inhibitoria y modelos experimentales: nuevas perspectivas*. Rev Neurol. 2006;42(3):159-168.
4. Institute of Medicine. *Epilepsy across the spectrum: promoting health and understanding* [Internet]. Washington DC: The National Academies Press; 2012 [citado 26 May 2017]. Disponible en: <https://www.nap.edu/read/13379/chapter/1>

5. Guyton A-G, Hall J-E. *Tratado de fisiología médica*. 13ª ed. Elsevier; 2016.
6. Sociedad Española de Neurología. *Guía oficial de práctica clínica en epilepsia* [Internet]. Madrid: Luzán 5; 2012 [citado 26 May 2017]. Disponible en <http://www.epilepsiasen.net/wp-content/uploads/GUIA%20OFICIAL%20SEN%20EPILEPSIA.pdf>
7. Torres-Zambrano M, Castillo-Cámara E, Camargo-Ballestas J-M. *Resistencia farmacológica en epilepsia* [Internet]. Acta Neurol Colomb. 2007 [citado 26 May 2017];23(4):278-285. Disponible en: [http://www.acnweb.org/acta/2007\\_23\\_4\\_278.pdf](http://www.acnweb.org/acta/2007_23_4_278.pdf)
8. Serrano-Castro P-J. *Fármacos antiepilépticos de nueva generación frente a fármacos antiguos: aspectos endocrinos y metabólicos* [Internet]. Revista del grupo de epilepsia de la SEN. 2015;(11):18-24. Disponible en: [http://epilepsia.sen.es/?page\\_id=255](http://epilepsia.sen.es/?page_id=255)
9. Raju V, Somaiah S, Sashikanth S, Laxminarayana E, Mukkanti K. *An asymmetric synthesis of Levetiracetam*. Indian J ChemSection B. 2014 Sep;53B:1218-1221.
10. EMA. *Ficha técnica Keppra* [Internet]. 2017 [citado 26 May 2017]. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000277/WC500041334.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000277/WC500041334.pdf)
11. Murugan M, Mujahid M, Majumdar P-P, inventores. Council of scientific& industrial research, titular. *Process for the synthesis of antiepileptic drug lacosamide*. US patente 8748660 B2. 2014 Jun 10.
12. EMA. *Ficha técnica Vimpat* [Internet]. 2017 [citado 26 May 2017]. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000863/WC500050338.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000863/WC500050338.pdf)
13. Saji T, Saroj K-P, Subhash C-J, Vineet K, Ashutosh A, Dharam V. *Identification, synthesis and characterization of an unknown process related impurity in eslicarbazepine acetate active pharmaceutical ingredient by LC/ESI-IT/MS, <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C and <sup>1</sup>H-<sup>1</sup>H COSY NMR*. J Pharm Anal. 2014;4(5):339-344.
14. El-Behairy M-F, Sundby E. *One-step lipase-catalysed preparation of eslicarbazepine* [Resumen]. RSC Adv. 2016;6:98730-98736.
15. EMA. *Ficha técnica Zebinix* [Internet]. 2017 [citado 26 May 2017]. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000988/human\\_med\\_001172.jsp&mid=WC0b01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000988/human_med_001172.jsp&mid=WC0b01ac058001d124)

16. Buchlovic, M, inventor. Teva Pharmaceuticals International GmbH, Teva Pharmaceuticals Usa, Inc. titulares. *Process for the preparation of perampanel*. WO patente 2015013520 A9. 2016 Mar 3.
17. EMA. *Ficha técnica Fycompa* [Internet]. 2017 [citado 26 May 2017]. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002434/human\\_med\\_001572.jsp&mid=WC0b01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002434/human_med_001572.jsp&mid=WC0b01ac058001d124)
18. Ates C, Schule A, inventores. UCB Pharma S.A., titular. *3-carboxi-2-oxo-1-pyrrolidine derivatives and their uses*. WO patente 2007065634 A1. 2007 Jun 14.
19. EMA. *Ficha técnica Briviact* [Internet]. 2017 [citado 26 May 2017]. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/003898/WC500200206.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003898/WC500200206.pdf)
20. AEMPS. *Cómo se regulan los Medicamentos y Productos Sanitarios en España* [Internet]. 2ª ed. Madrid: AEMPS; 2014 [citado 26 May 2017]. Disponible en: [https://www.aemps.gob.es/publicaciones/publica/regulacion\\_med-PS/v2/docs/reg\\_med-PS-v2-light.pdf](https://www.aemps.gob.es/publicaciones/publica/regulacion_med-PS/v2/docs/reg_med-PS-v2-light.pdf)
21. EMA. *Scientific aspects and working definitions for the mandatory scope of the centralised procedure* [Internet]. Londres: 2007 [citado 26 May 2017]. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Regulatory\\_and\\_procedural\\_guideline/2009/10/WC500004085.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Regulatory_and_procedural_guideline/2009/10/WC500004085.pdf)
22. EMA. [Internet]. 2017 [citado 26 May 2017]. Pre-authorisation guidance. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/q\\_and\\_a/q\\_and\\_a\\_detail\\_000167.jsp&mid=WC0b01ac0580b18196](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/q_and_a/q_and_a_detail_000167.jsp&mid=WC0b01ac0580b18196)
23. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. [Página principal en Internet]. [Citado 26 May 2017]. Información sobre Financiación de Medicamentos. Disponible en: <https://www.msssi.gob.es/profesionales/farmacia/financiacion/home.htm>
24. Bennett B, Matagne A, Michel P, Leonard M, Cornet M, Meeus M-A, Toubanc N. *Seletracetam (UCB 44212)* [Internet]. Neurotherapeutics. 2007 [citado 26 May 2017];4(1):117-22. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17199025>
25. National Center for Biotechnology Information. PubChem Compound Database. *Seletracetam (CID = 9942725)* [Internet]. [citado 26 May 2017]. Disponible en: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/9942725>